

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kasus kematian akibat penyakit tidak menular paling banyak disebabkan oleh penyakit jantung (American Heart Association, 2010). Infark Miokard Akut (IMA) merupakan penyakit yang sering ditemukan, tidak hanya di negara maju tetapi juga di negara berkembang. IMA merupakan salah satu manifestasi dari penyakit jantung iskemik atau disebut juga penyakit jantung koroner (PJK) yang mempunyai risiko morbiditas dan mortalitas. Menurut World Health Organization (WHO) dan World Health Federation tahun 2010, penyakit jantung akan menjadi salah satu penyebab utama mortalitas di negara-negara Asia.

Infark miokard adalah penyakit yang disebabkan oleh terbentuknya plak aterosklerosis yang mengakibatkan penyempitan pembuluh darah maupun lepasnya plak aterosklerotik yang akan mengakibatkan obstruksi sehingga terjadi gangguan pengangkutan oksigen serta hasil metabolisme ke miokard (Fathoni, 2011). Pasien IMA yang dapat bertahan dari serangan jantung akan mengalami berbagai risiko kejadian kardiovaskular seperti kematian, serangan IMA berulang, gagal jantung, aritmia, angina dan stroke (Wilson dkk., 2014).

Pada tahun 2006 di Amerika diperkirakan 16,8 juta (7,6%) penduduk mengalami penyakit jantung koroner dan diperkirakan sebesar 935 ribu orang mengalami infark miokard akut (IMA) dan diperkirakan lebih dari 150 ribu orang mengalami kematian. Pada tahun 2009 diperkirakan setiap 25 detik terjadi satu kejadian koroner dan setiap menit terjadi satu kematian (Man dkk., 2010).

Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) Departemen Kesehatan Republik Indonesia menyatakan bahwa angka kematian yang disebabkan oleh penyakit kardiovaskuler cenderung mengalami peningkatan sebagai penyebab kematian. Pada tahun 1972, penyakit kardiovaskular berada pada urutan ke-

11 sebagai penyebab kematian, dan pada tahun 1986 berubah menjadi urutan ke-3. Persentase kematian akibat penyakit kardiovaskular di tahun 1998 adalah 24,4% dan diperkirakan 30% dari semua penyebab kematian di seluruh dunia adalah penyakit jantung koroner, khususnya IMA (Sulastomo, 2010). Laporan Profil Kesehatan Kota Semarang tahun 2010 menunjukkan bahwa angka kejadian penyakit jantung dan pembuluh darah sebanyak 96.957 kasus dan sebanyak 1.847 (2%) kasus merupakan kasus infark miokard akut. Penyakit jantung dan pembuluh darah merupakan penyakit tidak menular yang menjadi penyebab utama kematian, dan selama periode tahun 2005 sampai tahun 2010 telah terjadi kematian sebanyak 2.941 kasus dan sebanyak 414 kasus (14%) diantaranya disebabkan oleh infark miokard akut (Dinkes Kota Semarang, 2010). Kasus penyakit jantung di RSUD '45 Kuningan pada tahun 2014 dengan CFR (*Case Fatality Rate*) tertinggi terjadi pada penyakit Infark Miokard Akut dengan presentasi CFR sebanyak (15 %) dari 132 kasus dan terdapat 20 kasus kematian (RSUD Kabupaten Kuningan, 2014).

Infark miokard akut rata-rata 90% disebabkan oleh trombus akut yang menyumbat arteri koroner yang berkembang pesat di tempat cedera vaskuler yang difasilitasi oleh faktor-faktor seperti merokok, hipertensi, dan akumulasi lipid. Diperkirakan yang menjadi pemicu utama terjadinya trombosis koroner adalah ruptur plak aterosklerosis dan erosi (Zafri *et al.*, 2012). Infark miokard akut dapat dibagi menjadi dua faktor resiko meliputi faktor yang dapat diperbaiki (*reversible*) atau bisa diubah (*modifiable*), yaitu: hipertensi, kolesterol, merokok, obesitas, diabetes mellitus, hiperurisemia, aktivitas fisik kurang, stress, dan gaya hidup (*life style*) dan faktor yang tidak dapat diperbaiki (*irreversible*) seperti usia, jenis kelamin, dan riwayat penyakit keluarga (Burazerl., 2007).

Gejala klinis yang terjadi pada infark miokard yaitu nyeri yang timbul secara mendadak dan menyeluruh, mual muntah, lemas, kulit dingin, dan takikardia. IMA memiliki ciri nyeri yang khas yaitu menjalar ke lengan kiri, bahu, leher sampai ke epigastrium, akan tetapi pada orang tertentu nyeri yang terasa hanya sedikit. Keluhan khas pada kasus infark miokard adalah nyeri dada seperti diremas-remas, ditekan, ditusuk, panas atau ditindih barang berat (Malinrungi, 2003). Nyeri dada pada infark miokard terjadi akibat peningkatan asam laktat

yang dihasilkan oleh metabolisme anaerob karena terjadinya iskemik pembuluh darah (Kusuma, 2012). Infark miokard akut dapat menimbulkan berbagai komplikasi antara lain gangguan irama dan konduksi jantung, syok kardiogenik, gagal jantung, ruptur jantung, regurgitasi mitral, aritmia, trombus mural, emboli paru, dan kematian (Sudoyo, 2010).

Kejadian infark miokard diawali dengan terbentuknya aterosklerosis yang kemudian pecah/ruptur dan menyumbat pembuluh darah. Penyakit aterosklerosis ditandai dengan formasi bertahap *fatty plaque* di dalam dinding arteri. Penyumbatan pembuluh darah menyebabkan jantung kekurangan suplai darah dan oksigen sehingga dapat terjadi nekrosis. Nekrosis mulai berkembang di subendokardium sekitar 15-30 menit setelah oklusi koroner. Seiring durasi oklusi meningkat 3-6 jam berikutnya, daerah kematian sel miokard juga membesar dan memanjang dari endokardium ke miokardium dan akhirnya ke epikardium. Daerah kematian sel miokard kemudian menyebar ke seluruh dinding ventrikel (Booloki, 2010).

Infark miokardium mulai mengalami nekrosis koagulasi ke seluruh jaringan miokard yang disebut dengan transmural antara 4 dan 12 jam setelah kematian sel dimulai, prosesnya ditandai dengan adanya pembengkakan sel, kerusakan organel dan denaturasi protein. Setelah sekitar 18 jam, neutrofil (limfosit fagosit) masuk ke dalam infark. Jumlah mereka mencapai puncak setelah sekitar 5 hari, dan kemudian menurun. Setelah 3-4 hari, jaringan granulasi tampak di daerah tepi infark yang terdiri dari makrofag, fibroblas, yang menyusun jaringan parut, dan kapiler baru. Ketika jaringan granulasi bermigrasi menuju pusat infark selama beberapa minggu, jaringan nekrotik ditelan dan dicerna oleh makrofag. Jaringan granulasi kemudian semakin matang, dengan peningkatan jaringan parut dan hilangnya kapiler. Setelah 2-3 bulan, regio meninggalkan area non-kontraksi dari dinding ventrikel yang menipis, mengeras dan berwarna abu-abu pucat (Aaronson, 2013).

Infark Miokard Akut diklasifikasikan berdasar EKG 12 sandapan menjadi Infark miokard akut ST-elevasi (STEMI), yaitu oklusi total dari arteri koroner yang menyebabkan area infark menjadi lebih luas meliputi seluruh ketebalan miokardium, yang ditandai dengan adanya elevasi segmen ST pada EKG. Infark

miokard akut non ST-elevasi (NSTEMI), yaitu oklusi sebagian dari arteri koroner tanpa melibatkan seluruh ketebalan miokardium, sehingga tidak ada elevasi segmen ST pada EKG (Sudoyo, 2010).

Berdasarkan American College of Cardiology/American Heart Association dan European Society of Cardiology (2013) tata laksana semua pasien dengan STEMI diberikan terapi dengan menggunakan anti-platelet (aspirin, clopidogrel, thienopyridin), anti-koagulan seperti Unfractionated Heparin (UFH) / *Low Molecular Weight Heparin* (LMWH), Penghambat Reseptor Glikoprotein IIb/IIIa, nitrat, Reperfusi, Beta blocker, ACE-inhibitor, dan Angiotensin Receptor Blocker. Sedangkan menurut pedoman tatalaksana sindrom koroner akut 2015, penatalaksanaan unstable angina dan NSTEMI meliputi Anti Iskemik, Agen Platelet, Penghambat Reseptor Glikoprotein IIb/IIIa, Antikoagulan, Nitrat, Kombinasi Antiplatelet dan Antikoagulan, Inhibitor ACE dan Statin (PERKI, 2015).

Obat golongan nitrat merupakan terapi utama yang digunakan pada pasien angina, gagal jantung kongestif infark miokardia dan hipertensi (AHFS, 2011). Salah satu alasan pemilihan nitrat untuk mengatasi nyeri angina karena onset kerjanya yang cepat dengan cara melebarkan pembuluh darah, meningkatkan aliran darah, serta memperlancar aliran darah dan oksigen menuju otot jantung. Meskipun demikian, penggunaan nitrat tidak selalu menguntungkan jika tidak digunakan dengan tepat. Nitrat dapat menurunkan tekanan arteri dan tekanan perfusi koroner secara signifikan, sehingga dapat memperburuk kejadian angina dan juga dapat menyebabkan hipotensi yang dapat mengancam jiwa (Goodman, 2012). Nitrat bertindak sebagai vasodilator dan sebagai agen antiiskemik yang poten dan termasuk golongan vasodilator yang paling awal dan paling luas digunakan dalam praktik klinis (Goodman, 2012).

Isosorbid dinitrat (ISDN) adalah obat untuk penanganan angina berat dengan nyeri dada yang tidak dapat ditangani dengan pemberian nitroglicerine (Jhusuf *et al.*, 2009). Mekanisme obat ini melalui pembentukan radikal bebas, nitrogen oksida menstimulasi guanilat sintase sehingga kadar siklik GMP dalam sel otot polos meningkat. Selanjutnya siklik GMP menyebabkan defosforisasi miosin, sehingga terjadi relaxasi otot polos. Isosorbid dinitrat merupakan

vasodilator yang dapat mempengaruhi kapasitas (*preload*) dan asistensi (*afterload*) dari mekanisme kompensasi perifer akibat dari gagalnya jantung melaksanakan fungsinya. Isosorbid Dinitrat banyak digunakan untuk mengatasi penyakit angina, tetapi cepat dimetabolisme oleh hati. Penggunaan isosorbid mononitrat yang merupakan metabolit aktif utama dari dinitrat, mencegah variasi absorpsi dan metabolisme lintas pertama dari dinitrat yang tidak dapat diperkirakan. Efek samping senyawa nitrat seperti sakit kepala, muka merah, dan hipotensi postural, dapat membatasi pelaksanaan terapi, terutama pada angina yang berat atau pada pasien yang sangat sensitif terhadap efek nitrat.

Penelitian penggunaan obat vasodilator isosorbid dinitrat dilakukan terhadap 10 pasien infark miokard akut dengan kegagalan pada ventrikel kiri. Pemberian isosorbid dinitrat sublingual selama 10 menit menunjukkan penurunan yang signifikan pada tekanan arteri pulmonalis dari 20 ± 6 sampai 13 ± 5 mmHg ($P < 0,001$). Penurunan pada tekanan arteri pulmonari juga terjadi dari 30 ± 7 menjadi 20 ± 4 mmHg ($P < 0,001$) dan tekanan atrium kanan dari 11 ± 3 menjadi 6 ± 2 mmHg. Tetapi curah jantung yang diukur dengan termodilusi tidak mengalami perubahan. Artinya tekanan darah sistemik juga mengalami penurunan secara signifikan. Terjadinya perbaikan pada ventrikel kiri disebabkan dari adanya penurunan tekanan pada ventrikel kiri dan tekanan darah sistemik yang menunjukkan bahwa mungkin ada tempat untuk *long-acting* vasodilator pada terapi infark miokard akut (Baxter *et al.*, 1977).

Untuk itu akan diteliti penggunaan isosorbid dinitrat pada pasien infark miokard akut (IMA) yang dilakukan di RSUD Sidoarjo karena rumah sakit tersebut merupakan salah satu rumah sakit ternama di Jombang. Sehingga diharapkan banyaknya kasus infark miokard akut yang terjadi di RSUD Sidoarjo dapat memenuhi jumlah sampel untuk penelitian ini.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimanakah pola penggunaan isosorbid dinitrat (ISDN) terkait dosis, rute, efek samping dan interaksi pada pasien IMA?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pola penggunaan pada terapi IMA terkait dosis, rute, efek samping dan interaksi pada pasien IMA.

1.3.2. Tujuan Khusus

Mengetahui terapi isosorbid dinitrat (ISDN) terkait dosis, rute, efek samping dan interaksi pada pasien IMA.

1.4. Manfaat Penelitian

Bagi Rumah Sakit

1. Sebagai bahan masukan bagi Komite Medik dan Terapi di RSUD Sidoarjo.
2. Sebagai data awal DUS (*Drug Utility Study*) yang bermanfaat untuk instalasi farmasi berkaitan dengan pengadaan obat.

Bagi Peneliti

1. Memberikan informasi tentang pola penggunaan isosorbid dinitrat (ISDN) untuk terapi IMA sebagai upaya meningkatkan mutu pelayanan dan *outcome* yang diperoleh pasien IMA di RSUD Sidoarjo.
2. Mengetahui penatalaksanaan terapi pengobatan terhadap *outcome* pada pasien IMA sehingga farmasis dapat memberikan asuhan kefarmasian.

